

ентов (20 %) - с 1 генотипом РНК HCV и 1 пациента (10%) со 2 генотипом РНК HCV ., концентрация вируса у 14 больных (70%) превышала 10 в 6 степени ме\мл. При обследовании у всех больных в начале лечения в ОАК изменений не было. Обращало на себя внимание, что у 19 больных (95%) имело место увеличение активности трансаминаз -АЛТ, у 8 больных (40%) увеличение АСТ, у 4 больных (20%) увеличение ГГТП., уровень билирубина был увеличен у 2 (10%) больных. Уровень АФП был в пределах нормы у всех больных.

По данным иммунограммы имелось снижение показателей СД3, СД4 и незначительное увеличение Ig G отмечалось у 8 (40%) больных.

У 19 (95%) больных через 1 месяц после начала лечения отмечалась нормализация уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), и это сохранялось на весь период лечения.

У 2 (10%) больных с 1 генотипом РНК HCV отмечалась лейкопения до 2,10 в 9 степени, которая купировалась после приёма нуклеоната натрия. После 3 курса лечения происходила нормализация показателей лейкоцитов.

4 (20%) больных получали пегилированные интерфероны (Пегинтрон) и рибавирин, остальные 16 (80%) человек лечились по стандартной схеме Реаферон ЕС 3 млн.и рибавирин. Положительный эффект от проводимой терапии зарегистрирован через 1 мес. (БВО) у 16 (80%) больных.

**Выводы:** Проведённый анализ даёт возможность утверждать, что лечение больных с ХВГС, достижение устойчивого вирусологического ответа возможно в условиях поликлинического отделения НУЗ ДКБ, где проведение полного комплекса обследования, наблюдения и лечения данной группы больных даёт хороший результат.

*Шипилов М.В., Иванов В.В.*

## **ИНТЕРЛЕЙКИН-10 И ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

*ООО "Смоленскмединвест", г. Смоленск, Россия, mshipilov@rambler.ru*

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) относится к одним из важнейших противовоспалительных цитокинов. Как и все другие цитокины, ИЛ-10, являясь фактором межклеточных взаимодействий, даже в минимальных (пикограммовых) концентрациях способствует эффективной регуляции клеточного гомеостаза посредством активации/торможения эффекторных клеточных функций [1]. Данный фактор экспрессируется преимущественно активированными Th2-лимфоцитами, а также моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами, НК-клетками, кератиноцитами, тучными клетками под действием фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона- $\alpha$  (ИНФ- $\alpha$ ), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-2, интерлейкина-3, интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-7, интерлейкина-12 (ИЛ-12) и других цитокинов. Ингибируют выработку ИЛ-10 активированные липополисахаридом и интерфероном- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ) моноциты [4]. Основ-

ная функция ИЛ-10 состоит в изменении иммунного ответа с Th1 на Th2. ИЛ-10 - мощный противовоспалительный фактор, ингибирующий избыточный синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, интерлейкин-8, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ , ИНФ- $\alpha$ , и энзимов-медиаторов воспаления активированными макрофагами и Th1-лимфоцитами и одновременно активирующий Th2-лимфоциты, которые активно продуцируют противовоспалительный интерлейкин-4 и тем самым усиливают гуморальный ответ организма человека. Таким образом, ИЛ-10 "защищает" организм от избыточного воздействия мощных факторов воспаления, приводящих к повреждению тканей, а также от вероятности возникновения аутоиммунных реакций.

Проведенные к настоящему времени исследования роли ИЛ-10 у больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) достаточно фрагментарны и нередко противоречат друг другу. Однако практически все исследователи указывают на исключительную важность ИЛ-10 в патогенезе ОРВИ в качестве ингибитора гиперактивации иммунокомпетентных клеток, часто приводящей к повышенной выработке провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 [5]. К тому же, повышенный уровень ИЛ-10 был обнаружен в носоглоточной слизи детей раннего возраста с тяжёлым, но благоприятным течением респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РС-инфекции) [6]. Повышение уровня ИЛ-10 в периферической крови было выявлено у больных как среднетяжёлым течением гриппа рН1N1 (в 2 раза по сравнению с контролем), так и с тяжёлым течением заболевания с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (в 6 раз выше по сравнению со среднетяжёлой формой и в 13 раз выше контрольных цифр), но с высоким процентом выживаемости заболевших – в 85% случаев [7].

Однако исследования на животных показали противоположные результаты. Так, при инфицировании массивной дозой вируса гриппа мышей, у которых выработка ИЛ-10 производится изначально на низком уровне вследствие генетического дефекта ("ИЛ-10 дефицитная" линия), летальность оказалась ниже, чем у мышей, у которых продукция ИЛ-10 не была генетически нарушена. Данный эффект авторы связывают с тем, что избыточное количество ИЛ-10 тормозит активацию Th17-лимфоцитов, что приводит к недостаточной выработке ИЛ-17, защищающего животных от развития летальной пневмонии [8].

Исходя из вышеизложенного, **целью настоящей работы** явилось исследование уровня противовоспалительного медиатора - ИЛ-10 в крови больных ОРВИ различной этиологии с объяснением его возможной роли.

**Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением находился 81 больной ОРВИ средней тяжести в возрасте 15-54 лет: гриппом рН1N1 (n=17), гриппом А/Н3N2 (n=16), аденовирусной инфекцией (n=16), парагриппом (n=19) и РС-инфекцией (n=13). У исследуемых групп больных заболевание протекало благоприятно, без осложнений. Отдельную группу составили больные с тяжёлым течением рН1N1 с летальным исходом в возрасте 19-61 лет

(n=10). Диагноз был подтверждён с помощью метода ПЦР или РНГА (выявлением антител с ростом их титра в 4 и более раза).

Забор крови для определения уровня ИЛ-10 производили в остром периоде (1-2 день болезни) и периоде реконвалесценции (на 7-9 день болезни). Уровень цитокина определяли в сыворотке крови методом ИФА коммерческими тест-системами "Вектор-Бест", Россия [3].

Статистическая обработка результатов исследований была проведена с использованием пакета StatGraphics 15.0. Нормальность распределения вариационных рядов проверяли с помощью критериев согласия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, одного из самых мощных критериев нормальности [2]. С учётом того, что содержание ИЛ-10 в крови пациентов было распределено по экспоненциальному закону (проверялось выполнение критерия экспоненциальности распределения Шапиро-Уилка [2]), в качестве точечной оценки характеристики центра группирования значений данных факторов использовали выборочное среднее ( $M_0$ ). Между собой выборки сравнивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (ВМУ) - рангового критерия, хорошо приспособленного для анализа малых выборок и робастного к виду закона их распределения, а также двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова (КС) [2]. Уровень значимости при проверке всех статистических гипотез –  $p < 0,05$  (доверительная вероятность  $> 0,95$ ).

Контролем служила кровь 18 здоровых доноров в возрасте 19-40 лет, у которых ИЛ-10 был равен 5,970 пг/мл. Полученное нами значение ИЛ-10 контрольной группы лиц полностью согласуется с выборочным средним показателем, полученным при обследовании сыворотки крови 68 здоровых доноров фирмой-производителем тест-систем "Вектор-Бест": 5 пг/мл (с вариацией от 0 до 31 пг/мл).

**Результаты и обсуждение.** Сравнительная характеристика динамики концентрации ИЛ-10 в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции сыворотки крови больных ОРВИ представлена в таблице. Для всех групп пациентов были получены статистически значимые отличия от контрольной группы (ВМУ, КС  $p < 0,05$ ).

В остром периоде всех исследованных ОРВИ выявлено достоверное повышение концентрации ИЛ-10 (ВМУ, КС  $p < 0,05$ ). Уровень ИЛ-10, хотя и достоверно снижался к периоду реконвалесценции (по сравнению с острым периодом) при изученных нами ОРВИ (ВМУ, КС  $p < 0,05$ ), но он обычно не приходил к норме. При аденовирусной инфекции отмечалась подобная тенденция снижения уровня ИЛ-10 к периоду реконвалесценции (с 30,642 до 9,247 пг/мл), но она не носила достоверного характера (ВМУ, КС  $p > 0,05$ ).

Как видно из таблицы, самый большой средний показатель ИЛ-10 был определен у больных с тяжёлым течением гриппа рН1N1 (44,958 пг/мл). Он был достоверно выше концентрации ИЛ-10 у больных, находящихся в остром периоде как среднетяжёлого течения гриппа рН1N1 (что согласуется с данными

Vermejo-Martin J. F. et al [7]), так и гриппа А/Н3N2 (ВМУ, КС  $p < 0,05$ ).

Особенностью РС-инфекции явилось то, что при сходной динамике уменьшения уровня ИЛ-10 к периоду реконвалесценции, концентрация ИЛ-10 оказалась статистически значимо ниже контроля (КС  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более резком истощении компенсаторных возможностей Th2-лимфоцитов, синтезирующих данный цитокин, в сравнении с другими исследованными нами ОРВИ.

Таблица. Сравнительная характеристика уровня ИЛ-10 у больных ОРВИ

Группы больных ОРВИ в зависимости от этиологии	Среднее значение ИЛ-10 (пг/мл) n – число обследованных пациентов	
	Острый период	Период реконвалесценции
Грипп рН1N1 (среднетяжёлое течение)	9,080 <sup>**</sup> , n = 15	6,922 <sup>*</sup> , n = 17
Грипп рН1N1 (тяжёлое течение /умершие/)	44,958, n = 10	–
Грипп А/Н3N2	9,839 <sup>**</sup> , n = 15	8,381 <sup>*</sup> , n = 13
Аденовирусная инфекция	30,642, n = 16	9,247, n = 12
Парагрипп	44,319, n = 18	6,808 <sup>*</sup> , n = 16
РС-инфекция	36,490, n = 13	2,084 <sup>*</sup> , n = 13
Контроль, пг/мл	5,970, n=17	

\* - достоверные различия показателей в динамике заболевания (ВМУ, КС  $p < 0,05$ ).

\*\* - достоверные различия между группой больных с тяжёлым течением гриппа рН1N1 и другими ОРВИ, находящимися в остром периоде заболевания (ВМУ, КС  $p < 0,05$ ).

В остром периоде всех исследованных ОРВИ выявлено достоверное повышение концентрации ИЛ-10 (ВМУ, КС  $p < 0,05$ ). Уровень ИЛ-10, хотя и достоверно снижался к периоду реконвалесценции (по сравнению с острым периодом) при изученных нами ОРВИ (ВМУ, КС  $p < 0,05$ ), но он обычно не приходил к норме. При аденовирусной инфекции отмечалась подобная тенденция снижения уровня ИЛ-10 к периоду реконвалесценции (с 30,642 до 9,247 пг/мл), но она не носила достоверного характера (ВМУ, КС  $p > 0,05$ ).

Как видно из таблицы, самый большой средний показатель ИЛ-10 был определен у больных с тяжёлым течением гриппа рН1N1 (44,958 пг/мл). Он был достоверно выше концентрации ИЛ-10 у больных, находящихся в остром периоде как среднетяжёлого течения гриппа рН1N1 (что согласуется с данными Bermejo-Martin J. F. et al [7]), так и гриппа А/Н3N2 (ВМУ, КС  $p < 0,05$ ).

Особенностью РС-инфекции явилось то, что при сходной динамике уменьшения уровня ИЛ-10 к периоду реконвалесценции, концентрация ИЛ-10 оказалась статистически значимо ниже контроля (КС  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более резком истощении компенсаторных возможностей Th2-лимфоцитов, синтезирующих данный цитокин, в сравнении с другими исследованными нами ОРВИ.

Таким образом, у всех больных ОРВИ отмечается сходная реакция иммунной системы в виде активации Th2-клеточного звена иммунитета, характеризующаяся синтезом ИЛ-10 в остром периоде с последующим снижением его экспрессии к периоду реконвалесценции, но в подавляющем большинстве случаев не достигающим до границ нормы. Очень высокий уровень ИЛ-10, определённый при тяжёлом течении гриппа рН1N1, по-видимому, необходим организму для ограничения избыточной выработки провоспалительных цитокинов уже в самом начале заболевания, что, однако, оказывается недостаточным.

В зависимости от уровня сывороточного ИЛ-10 в остром периоде среднетяжёлой ОРВИ все исследуемые выборки можно разделить на две группы. Первую группу составляют больные со сравнительно высоким уровнем ИЛ-10 в пределах 30,642 - 44,319 (аденовирусная инфекция, парагрипп, РС-инфекция) в остром периоде заболевания, которая характеризуется быстрым снижением уровня данного цитокина к периоду реконвалесценции и благоприятным течением болезни. Вторую группу составляют больные с относительно небольшим и практически сходным повышением уровня ИЛ-10 в остром периоде: 9,080 - 9,839 пг/мл (больные гриппом А). Однако, в связи с тем, что к периоду реконвалесценции уровень ИЛ-10 при среднетяжёлом течении гриппа рН1N1 был достоверно ниже, чем при гриппе А/Н3N2 (ВМУ, КС  $p < 0,05$ ), можно предположить, у больных гриппом рН1N1 компенсаторные возможности Th2-лимфоцитов оказываются не такими достаточными, как при гриппе А/Н3N2, что влечёт за собой более значительное нарушение баланса функционирования эффекторных клеток крови (прежде всего Th1-/Th2-клеток), которое вносит свой дополнительный "вклад" в утяжеление состояния при гриппе рН1N1.

**Выводы.** Достоверно более высокий уровень ИЛ-10, определённый при тяжёлом, летальном течении гриппа рН1N1 (в сравнении со среднетяжёлым течением гриппа рН1N1 и гриппа А/Н3N2), можно рассматривать как неадекватную реакцию организма на внедрение и репликацию высокопатогенного вируса гриппа рН1N1. Дисбаланс функционирования эффекторных клеток крови выявлен и у больных РС-инфекцией: в виде большей активации Th2-звена иммунитета с его истощением в течение заболевания по сравнению с другими ОРВИ,

протекавшими также в форме средней тяжести.

Литература:

1. Иванов А.А., Гладких О.П., Кузнецова А.В., Данилова Т.И. // Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в патологии. Молекулярная медицина. – 2005. – №2. – С. 16-21.
2. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. – М.: Физматлит, 2006. – 816 с.
3. Рябичева Т.Г., Вараксин Н.А., Тимофеева Н.В., Рукавишников М.Ю. // Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа. Информационный бюллетень "Новости "Вектор-Бест". – 2004. – № 4 , Т. 34.
4. Симбирцев А.С. // Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С. 9-17.
5. Belz G.T. // Regulating inflammatory diseases. Life in the balance: killer T-cell self control fends off lethal influenza? Immunology and Cell Biology. – 2009. – № 87. – P. 364-365.
6. Bermejo-Martin J.F., Garcia-Arevalo M.C., De Lejarazu R.O. et al. // Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children. Eur. Cytokine Netw. – 2007. – № 18, Vol. 3. – P. 162-167.
7. Bermejo-Martin J. F. , Ortiz de Lejarazu R., Pumarola T. et al. // Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. Crit Care. – 2009. – № 13, Vol. 6. – P. 201.
8. McKinstry K.K., Strutt T.M., Buck A. et al. // IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th17 response and enhances survival against high-dose challenge. J. Immunol. – 2009. – № 182, Vol. 12. – P. 7353-7363.